



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Vânia Patrícia Oliveira Guedes

Farmacologia clínica dos antidiispidémicos

março, 2012

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Vânia Patrícia Oliveira Guedes
Farmacologia clínica dos antidiispidémicos

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Farmacologia e Terapêutica

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

**Professor Doutor António Albino
Coelho Marques Abrantes Teixeira**

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista Portuguesa de Farmacoterapia

março, 2012

FMUP

Eu, Vânia Patrícia Oliveira Guedes, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801151, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Vânia Patrícia Oliveira Guedes

Nome: Vânia Patrícia Oliveira Guedes

Endereço eletrónico: med06151@med.up.pt **Telefone ou Telemóvel:** 916577536

Número do Bilhete de Identidade: 13360168

Título da Monografia: Farmacologia clínica dos antidiispidémicos

Orientador: Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projeto: Farmacologia e Terapêutica

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21/03/2012

Assinatura: Vânia Patrícia Oliveira Guedes

Farmacologia clínica dos antidiislipidémicos

Autora:

Vânia Guedes ^{†‡}

[†] Licenciada em Ciências Básicas da Saúde e aluna do Mestrado Integrado em Medicina.

[‡] Departamento de Farmacologia e Terapêutica da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Correspondência:

Vânia Patrícia Oliveira Guedes

vaniapoguedes@hotmail.com

Departamento de Farmacologia e Terapêutica

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro, 4200-319 Porto

Telefone: 225513642

Farmacologia clínica dos antidislipidêmicos

Resumo

Objetivo: Realizar uma revisão sobre a terapêutica farmacológica da dislipidemia.

Fonte de dados: Foi usada a base de dados PubMed – MEDLINE.

Métodos de Revisão: Foram pesquisados artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, publicados entre 1980 e 2011, com as palavras-chave *drug therapy*, *hypercholesterolemia*, *dyslipidemia* e *lipid disorders*. Foram excluídos artigos sobre o tratamento da dislipidemia em contextos específicos.

Resultados: Foram incluídos 58 artigos, sendo 16 artigos de revisão e 42 artigos originais. As estatinas, para além de diminuírem o colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e os triglicerídeos, também aumentam o colesterol das lipoproteínas de alta densidade (HDL) e exercem ações “pleiotrópicas”, contribuindo para a prevenção cardiovascular. Os sequestradores de ácidos biliares, por sua vez, reduzem o colesterol LDL e o risco cardiovascular, embora apresentem efeitos laterais gastrointestinais importantes. A ezetimiba também diminui o colesterol LDL. Contudo, ainda é desconhecida a sua eficácia na prevenção cardiovascular. Já os fibratos reduzem os triglicerídeos e aumentam o colesterol HDL, apresentando benefícios cardiovasculares em alguns estudos. Por último, o ácido nicotínico não só diminui os triglicerídeos e o colesterol LDL, como também aumenta o colesterol HDL, reduzindo o risco cardiovascular, embora com efeitos laterais significativos.

Conclusões: Os fármacos de primeira linha para o tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas. Os sequestradores de ácidos biliares ou o ácido nicotínico devem ser considerados em certos casos, tais como, na intolerância às estatinas. A terapêutica farmacológica da hipertrigliceridemia só deve ser considerada em indivíduos com risco cardiovascular alto. As estatinas são os fármacos de primeira linha, embora os fibratos

também sejam recomendados. Nestes indivíduos, também é útil aumentar o colesterol HDL, sobretudo com ácido nicotínico.

Palavras-chave: Prevenção e controlo das doenças cardiovasculares, Tratamento farmacológico da dislipidemia, Tratamento farmacológico da hipercolesterolemia.

Tipologia do artigo: Artigo de revisão.

Clinical pharmacology of hypolipidemic agents

Abstract

Purpose: To review drug therapy of dyslipidemia.

Data sources: Database PubMed – MEDLINE.

Methods: Much research was done on several articles published in different languages (English, Spanish and Portuguese) between 1980 and 2011 through the following keywords: drug therapy, hypercholesterolemia, dyslipidemia and lipid disorders. Articles concerning the treatment of dyslipidemia in specific contexts were excluded.

Results: Fifty-eight articles (16 reviews and 42 original articles) were included.

Statins not only reduce low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and triglycerides, but they also increase high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and have pleiotropic effects, thus contributing to cardiovascular prevention. Bile acid sequestrants also decrease LDL-C and cardiovascular risk, although with significant gastrointestinal side effects. Ezetimibe is known to reduce LDL-C; nonetheless its effectiveness on cardiovascular prevention is still unknown. Fibrates have shown to decrease triglycerides and increase HDL-C, providing cardiovascular benefits in some studies. Finally, nicotinic acid lowers triglycerides and LDL-C and increases HDL-C, reducing cardiovascular risk, although with significant side effects.

Conclusions: Statins are the first-line drugs for the treatment of hypercholesterolemia. Bile acid sequestrants or nicotinic acid should be considered in certain cases, such as in statin intolerance. The drug therapy of hypertriglyceridaemia should only be considered in subjects at high cardiovascular risk. Statins are the first choice, although fibrates are also recommended. In these subjects, it is also useful to increase HDL-C, especially with nicotinic acid.

Keywords: cardiovascular diseases/prevention and control, dyslipidemia/drug therapy, hypercholesterolemia/drug therapy.

Type of article: Review

Índice

1 – Introdução.....	9
2 – Métodos.....	11
3 – Causas das dislipidemias.....	12
4 – Tratamento farmacológico	
4.1 – Estatinas	13
4.2 – Sequestradores de ácidos biliares	19
4.3 – Ezetimiba	23
4.4 – Fibratos	27
4.5 – Ácido nicotínico.....	30
5 – Novos alvos terapêuticos	
5.1 – Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol	34
6 – Metas terapêuticas	36
7 – Conclusões	38
Referências bibliográficas	40
Agradecimentos.....	49

Lista de siglas

CYP450 – Citocromo P450

DCV – Doenças cardiovasculares

HDL – *High - density lipoprotein* – Lipoproteínas de alta densidade

HDL-C – *High - density lipoprotein - cholesterol* – Colesterol das lipoproteínas de alta densidade

LDL – *Low - density lipoprotein* – Lipoproteínas de baixa densidade

LDL-C – *Low - density lipoprotein - cholesterol* – Colesterol das lipoproteínas de baixa densidade

NPC1L1 – *Niemann-Pick C1-like 1*

PTEC – Proteína de transferência de ésteres de colesterol

SCORE – *Systemic Coronary Risk Estimation*

VLDL – *Very low density lipoprotein* – Lipoproteínas de muito baixa densidade

1 – Introdução

As doenças cardiovasculares (DCV) (doença coronária, acidente vascular cerebral e doença arterial periférica) são a principal causa de morte prematura na Europa, ¹ tendo provocado mais de quatro milhões de mortes no ano 2000. ² A maior parte das doenças cardiovasculares relacionam-se com fatores de risco, tais como, hábitos tabágicos, sedentarismo, excesso de peso e obesidade, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia. ¹ A correção destes fatores de risco é fundamental, quer para a prevenção primária, quer para a prevenção secundária das DCV. ¹

Vários estudos demonstram que o tratamento da dislipidemia está inequivocamente associado à redução do risco cardiovascular. De facto, existe uma forte evidência de que a redução do colesterol plasmático total e do colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) é acompanhada de uma diminuição proporcional da incidência de DCV. ^{2,3} Por isto, o colesterol plasmático total e o colesterol LDL constituem os principais alvos na terapêutica da dislipidemia. ⁴ O colesterol “não-HDL” (lipoproteínas de alta densidade - HDL), cujo valor é obtido efetuando a subtração ao colesterol total do colesterol HDL, também é um preditor de risco cardiovascular, superior ao colesterol LDL, sabendo-se que uma redução das suas concentrações se acompanha de uma diminuição do risco de DCV. ⁵ O colesterol “não-HDL” foi introduzido, recentemente, como o segundo alvo terapêutico, em indivíduos com concentrações de triglicédeos entre 200 mg/dl e 500 mg/dl. ⁵ A associação entre as concentrações de triglicédeos e a ocorrência das DCV tem sido debatida. No entanto, um estudo recente mostrou uma associação entre as concentrações de triglicédeos e a doença coronária. ⁶ O colesterol HDL, por sua vez, apresenta uma relação independente e inversa com a mortalidade por DCV e por doença coronária. ⁷ No entanto, a evidência ainda é limitada no que diz respeito à eficácia das intervenções nestas duas variáveis para prevenir

DCV, pelo que os triglicerídeos e o colesterol HDL são alvos terapêuticos secundários e opcionais.⁴

Vários fármacos estão disponíveis para intervir na dislipidemia. Assim, o presente trabalho tem como principal objetivo a revisão da terapêutica farmacológica da dislipidemia, contribuindo para o seu tratamento otimizado e, conseqüentemente, para a prevenção primária e secundária das DCV.

2 – Métodos

Esta monografia foi elaborada a partir de artigos pesquisados na base de dados PubMed – MEDLINE, com as palavras-chave *drug therapy*, *hypercholesterolemia*, *dyslipidemia* e *lipid disorders*, utilizadas em várias combinações, no período compreendido entre 15 de setembro e 20 de setembro de 2011. Foram analisados artigos em língua inglesa, portuguesa e espanhola, publicados entre 1980 e 2011. Os artigos foram selecionados, inicialmente, pela leitura do título e do resumo e, numa segunda fase, pela leitura completa dos mesmos. Foram excluídos artigos cujos assuntos principais eram o tratamento da dislipidemia em contextos específicos, tais como, nas dislipidemias familiares, nas crianças, nos idosos, nas mulheres, na diabetes mellitus, na doença renal, nos doentes infetados com o vírus da imunodeficiência humana, entre outros. Posteriormente, foram encontrados outros artigos, através da consulta das referências bibliográficas dos artigos inicialmente selecionados. Também foram pesquisados artigos, na base de dados PubMed – MEDLINE, no período compreendido entre 20 de setembro e 31 de outubro de 2011, com palavras-chave variadas, tais como, designações de fármacos e de ensaios clínicos, com o objetivo de encontrar informação mais recente ou omitida na pesquisa inicial. Assim, foram incluídos neste trabalho 58 artigos, sendo 16 artigos de revisão e 42 artigos originais.

3 – Causas das dislipidemias

As dislipidemias podem ser primárias ou secundárias.⁴ As primárias resultam da interação entre fatores genéticos e ambientais, enquanto as formas secundárias são a expressão de uma condição fisiológica ou de uma doença ou um efeito secundário de um medicamento.⁴

As dislipidemias familiares (primárias) são, tradicionalmente, classificadas, pelo padrão electroforético das lipoproteínas, em seis categorias, de acordo com a classificação de *Fredrickson-Levy-Lees*.⁸ No entanto, atualmente, esta classificação tem sido substituída por uma classificação etiológica.⁸ As três dislipidemias familiares mais frequentes são a hipercolesterolemia familiar, a hiperlipidemia combinada familiar e as síndromes de deficiência familiar de colesterol HDL.² A caracterização clínica, bem como a terapêutica específica de cada uma delas, ultrapassam o objetivo deste trabalho, mas poderão ser encontradas noutras revisões.⁸

As dislipidemias secundárias podem ser provocadas por gravidez, obesidade, hipotireoidismo, diabetes mellitus, anorexia nervosa, ingestão de álcool, uso de corticosteroides, contraceptivos orais ou bloqueadores beta, entre outros.⁴ Antes de se iniciar a terapêutica antidislipidémica, devem ser procuradas causas secundárias para, se possível, estas serem tratadas ou eliminadas.⁴

As dislipidemias podem ainda ser classificadas em hipercolesterolemias, hipertrigliceridemias, hipercolesterolemias associadas a hipertrigliceridemias e anomalias do colesterol HDL.^{4,8}

4 – Tratamento farmacológico

4.1 – Estatinas

4.1.1 – Ações farmacológicas

As estatinas (lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pitavastatina) inibem a redútase da hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), enzima reguladora da síntese do colesterol, levando à depleção do colesterol hepático.⁹ Esta provoca um aumento do número de recetores hepáticos das LDL, o que reduz as concentrações plasmáticas destas lipoproteínas, bem como das lipoproteínas ricas em triglicerídeos (lipoproteínas de densidade intermédia (IDL) e lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL)).⁹ As estatinas também diminuem a secreção hepática de lipoproteínas para a circulação.⁹

As estatinas são a classe de fármacos que mais reduz as concentrações de colesterol LDL. Esta redução varia entre 21% e 63%, dependendo da estatina usada e da dose administrada.¹⁰ Usualmente, é possível uma redução adicional de 7% a cada duplicação da dose.¹⁰ O colesterol HDL sofre um aumento de 5% a 10%, podendo sofrer aumentos superiores nos indivíduos com concentrações baixas de colesterol HDL e concentrações elevadas de triglicerídeos.⁹ Os triglicerídeos, por sua vez, não sofrem efeitos significativos nos doentes com concentrações baixas de triglicerídeos (inferiores a 150 mg/dl).⁹ Pelo contrário, verificam-se reduções de 22% a 45%, em doentes com triglicerídeos elevados.¹⁰ A pitavastatina, o fármaco mais recente deste grupo, parece ter efeitos semelhantes às outras estatinas.¹¹

Para além dos efeitos acima descritos, as estatinas possuem ações “pleiotrópicas”, que permitem um efeito protetor cardiovascular mais precoce e superior ao esperado apenas pelas alterações nos lipídios e nas lipoproteínas.¹² Tais ações “pleiotrópicas” incluem melhoria da função endotelial, através do aumento da síntese de monóxido de azoto, efeitos antioxidantes,

que permitem a inibição da oxidação de lipoproteínas, efeitos anti-inflamatórios, traduzidos pela diminuição das concentrações de proteína C reativa, e estabilização das placas de ateroma.¹² Adicionalmente, as estatinas aumentam as concentrações plasmáticas de células progenitoras endoteliais e promovem a sua mobilização para áreas isquêmicas, com vista à sua reparação, e inibem a hipertrofia miocárdica, um fator de risco para doença coronária e insuficiência cardíaca congestiva.¹² As estatinas parecem exercer, também, um papel imunomodulador, diminuindo a frequência de rejeição de transplantes cardíacos.¹²

4.1.2 – Uso terapêutico

Vários ensaios clínicos documentam os benefícios das estatinas na prevenção primária e secundária das DCV. O efeito da lovastatina (20 - 40 mg/dia) foi comparado com o do placebo, em indivíduos sem evidência clínica de DCV e com concentrações médias de colesterol total e de colesterol LDL de 221 mg/dl e de 150 mg/dl, respetivamente, e concentrações médias de colesterol HDL de 36 mg/dl, no homem, e de 40 mg/dl, na mulher, no ensaio clínico de prevenção primária *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study* (AFCAPS/TexCAPS).¹³ O tratamento com lovastatina permitiu uma redução de 37% da incidência de eventos coronários agudos, incluindo enfartes agudos do miocárdio fatais e não fatais, episódios de angina instável e morte súbita cardíaca.¹³ Também se verificou uma diminuição de 40% da incidência de enfartes agudos do miocárdio, de 32% de episódios de angina instável, de 33% da necessidade de revascularizações coronárias, de 25% de eventos coronários e de 25% de eventos cardiovasculares (definidos como angina estável, acidente vascular cerebral, acidente isquémico transitório e doença arterial periférica).¹³ A pravastatina (40 mg/dia), por sua vez, permitiu uma redução de 22% da mortalidade total e de 24% da mortalidade por doença coronária, comparativamente ao placebo, no ensaio clínico de prevenção secundária *Long - Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic*

Disease (LIPID), ¹⁴ que incluiu doentes com história de enfarte agudo do miocárdio ou de angina instável e com concentrações de colesterol plasmático total de 155 a 271 mg/dl. Também se verificou, neste ensaio, uma diminuição da incidência de enfartes agudos do miocárdio e de acidentes vasculares cerebrais e da necessidade de revascularizações coronárias, no grupo tratado com pravastatina. ¹⁴ A sinvastatina (40 mg/dia) também permitiu uma diminuição da mortalidade por DCV e da incidência de eventos cardiovasculares, comparativamente ao placebo, no ensaio clínico de prevenção secundária *Heart Protection Study* (HPS), ¹⁵ que envolveu indivíduos com doença coronária, com outras doenças arteriais oclusivas ou com diabetes mellitus. O benefício da pitavastatina na prevenção cardiovascular ainda não está estabelecido, ao contrário das outras estatinas. ¹¹

Alguns ensaios clínicos avaliaram o benefício do tratamento com doses altas de estatinas (tratamento intensivo), em comparação com doses inferiores de estatinas (tratamento moderado / *standard*) ou com o placebo. Doses altas de atorvastatina (80 mg/dia) permitiram reduções superiores da incidência de episódios de angina instável e da necessidade de revascularizações, comparativamente a doses moderadas de pravastatina (40 mg/dia), num ensaio que envolveu 4162 doentes hospitalizados por doença coronária aguda. ¹⁶ Estes resultados indicam que os indivíduos com esta síndrome beneficiam de reduções precoces do colesterol LDL, para concentrações inferiores a 70 mg/dl. ¹⁶ O tratamento intensivo com estatinas (80 mg/dia de atorvastatina), para reduzir as concentrações de colesterol LDL para valores inferiores a 100 mg/dl, também apresenta maior benefício cardiovascular do que o tratamento com 10 mg/dia de atorvastatina, nos indivíduos com doença coronária estável. ¹⁷ A atorvastatina em doses altas (80 mg/dia) também permite uma redução superior da incidência de acidentes vasculares cerebrais e de eventos coronários, comparativamente ao placebo, em indivíduos que sofreram um acidente vascular cerebral ou um acidente isquémico transitório e que não apresentam doença coronária. ¹⁸ Estes resultados apoiam o início precoce da

terapêutica com doses altas de atorvastatina neste grupo de doentes.¹⁸ No entanto, este estudo não comparou o tratamento intensivo com o tratamento moderado com estatinas, pelo que é necessária uma interpretação cuidadosa destes resultados.

As estatinas são usadas não só na prevenção cardiovascular, como também no tratamento das hipercolesterolemias, das hipertrigliceridemias e das hipercolesterolemias associadas a hipertrigliceridemias.^{4,9}

4.1.3 – Farmacocinética e interações farmacológicas

As estatinas diferem nas suas características farmacocinéticas. A sinvastatina e a lovastatina são pró-fármacos, ativados na parede intestinal, no fígado e no plasma, enquanto as outras estatinas são administradas na sua forma ativa.^{11, 19, 20} A pravastatina e a rosuvastatina são hidrofílicas, enquanto as restantes estatinas são lipofílicas.^{11, 20} A biodisponibilidade é, geralmente, baixa, mas variável (lovastatina e sinvastatina com menor biodisponibilidade, pravastatina, fluvastatina, atorvastatina e rosuvastatina com biodisponibilidades semelhantes e pitavastatina com biodisponibilidade superior).^{11, 20} Os alimentos diminuem a biodisponibilidade de algumas delas (lovastatina, pravastatina, fluvastatina e atorvastatina).^{11, 19, 20} Com exceção da pravastatina, que se liga moderadamente, as estatinas ligam-se intensamente às proteínas plasmáticas.^{11,20} As estatinas têm uma semivida, geralmente, curta, com exceção da atorvastatina, da rosuvastatina e da pitavastatina.^{11, 19, 20} Tendo em conta o ritmo circadiano da síntese do colesterol, as estatinas de semivida curta devem ser administradas à noite.⁹ Com exceção da pravastatina, as estatinas são metabolizadas pelas enzimas do citocromo P450 (CYP450).^{11, 19, 20} A lovastatina, a sinvastatina e a atorvastatina são metabolizadas pela CYP3A4 e a fluvastatina é metabolizada, sobretudo, pela CYP2C9.¹⁹ A biotransformação, pelas enzimas CYP450, da rosuvastatina e da pitavastatina é limitada.^{11, 20} Os fármacos que inibem ou induzem as

enzimas CYP450 interferem com as concentrações plasmáticas das estatinas.¹⁹ Estão descritas interações farmacológicas com a ciclosporina A, tacrolimus, itraconazole, cetoconazole, fluconazole, eritromicina, claritromicina, verapamil, diltiazem, ritonavir, saquinavir e indinavir (inibidores da CYP450), bem como com a fenitoína, fenobarbital, barbitúricos, rifampicina, ciclofosfamida e carbamazepina (indutores da CYP450), entre outras.^{4, 19} Também estão relatadas interações farmacológicas com os fibratos (descritas em pormenor na secção “Fibratos – Ações adversas”).

4.1.4 – Ações adversas

As estatinas são, geralmente, bem toleradas.²¹ As ações adversas mais comuns são alterações gastrointestinais e cefaleias.¹⁹

O tratamento com estatinas tem sido associado a um aumento das transaminases hepáticas, em 0,5% a 2,0% dos casos.²¹ Este aumento enzimático é dependente da dose, revertendo, normalmente, com a diminuição da mesma.²¹ Além disso, a reinstituição da mesma estatina, ou de outra, não provoca, geralmente, nova subida enzimática.²¹ A progressão para insuficiência hepática é extremamente rara, o que leva a crer que as estatinas não estão associadas a hepatotoxicidade clinicamente significativa.⁹ No entanto, o tratamento com estatinas deve ser interrompido se uma elevação enzimática superior a três vezes os valores normais persistir.⁹ As estatinas estão contraindicadas na colestase e na doença hepática ativa, apesar de não ter sido demonstrado um agravamento das doenças hepáticas com o seu uso.²¹

Cerca de 5% dos indivíduos tratados com estatinas referem mialgias ou artralguas, não associadas a um aumento significativo da creatinase.²¹ Por outro lado, podem verificar-se aumentos ligeiros a moderados da creatinase, sem queixas musculares.²¹ A miosite (ou miopatia), caracterizada por dor muscular, sensação de fraqueza e elevação da creatinase,

geralmente para valores superiores a dez vezes o valor normal, é rara, mas, se presente, pode levar a rabdomiólise (manifestada por mialgias, elevação da creatinacina, para valores muito superiores a dez vezes o valor normal, e elevação da creatinina, usualmente acompanhada por mioglobínúria) e morte, se não se suspender, de imediato, a estatina.²¹ O maior número de mortes verificou-se com a cerivastatina, em monoterapia ou em associação com o gemfibrozil, o que levou a que esta estatina fosse retirada do mercado.²¹ As outras estatinas estão associadas a um risco muito menor de rabdomiólise fatal.²¹ O risco de miopatia está aumentado quando se usam doses elevadas de estatinas, nos idosos, sobretudo com mais de 80 anos, nas mulheres, nas doenças multissistémicas, nos doentes submetidos a cirurgia, nos consumidores de álcool e com o uso concomitante de certos fármacos (ciclosporina, antifúngicos, macrólidos, verapamil, fibratos, entre outros).²¹ Pensava-se que a associação de ácido nicotínico com estatinas também aumentava o risco de miopatia, mas estudos mais recentes não apoiam esta suspeita.²²

As estatinas estão associadas a um aumento, de cerca de 9%, do risco de diabetes mellitus.²³ Este risco é independente da estatina usada e parece ser superior em doentes idosos.²³ A hipótese de que este risco esteja relacionado com a dose administrada ainda não foi testada.²³ O uso de estatinas não deve ser desencorajado nos indivíduos com DCV ou com risco cardiovascular moderado ou elevado, uma vez que o risco de diabetes mellitus é baixo, quando comparado com a redução do risco cardiovascular.²³ Pelo contrário, este risco deve ser tido em conta nos indivíduos com risco cardiovascular baixo.²³ No entanto, são necessários mais estudos para esclarecer esta associação.

As estatinas estão contraindicadas na gravidez e na lactação.²⁴

4.2 – Sequestradores de ácidos biliares

4.2.1 – Ações farmacológicas

Os ácidos biliares são produzidos no fígado, a partir do colesterol, e, depois, secretados para o lúmen intestinal, voltando, novamente, ao fígado, por um processo de reabsorção, sobretudo no íleo distal.²⁵ Os sequestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol e colesevelam) ligam-se aos ácidos biliares, no tubo digestivo, impedindo a sua absorção intestinal e aumentando a sua excreção fecal.²⁵ Esta interrupção na circulação entero-hepática leva à estimulação da síntese hepática de ácidos biliares e, consequentemente, à depleção de colesterol no fígado.²⁵ Em resposta, os hepatócitos aumentam a expressão de recetores das LDL e, consequentemente, a remoção destas lipoproteínas plasmáticas.²⁵ Os sequestradores de ácidos biliares também aumentam, frequentemente, a produção hepática de partículas VLDL, aumentando, assim, as concentrações plasmáticas de triglicerídeos, embora esta alteração seja, muitas vezes, transitória.²⁵

Os sequestradores de ácidos biliares determinam uma redução de cerca de 15% a 30% do colesterol LDL e um aumento de 3% a 5% do colesterol HDL.⁹ Pelo contrário, as concentrações de triglicerídeos não sofrem alterações ou aumentam.⁹

Para além dos efeitos acima descritos, os sequestradores de ácidos biliares diminuem as concentrações de glicose plasmática e o valor de hemoglobina A1c, em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2.²⁶ O colesevelam, associado a metformina, sulfonilureias ou insulina, permitiu uma redução de 0,50% a 0,54% da hemoglobina A1c, em três ensaios clínicos randomizados.²⁶ O mecanismo responsável por esta redução ainda não é conhecido.²⁶

4.2.2 – Uso terapêutico

O tratamento com colestiramina permitiu uma redução de 24% das mortes por doença coronária e de 19% da incidência de enfartes agudos do miocárdio não fatais,

comparativamente ao placebo, no ensaio *Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial* (LRC-CPPT), ²⁷ realizado em indivíduos assintomáticos, com hipercolesterolemia primária. O uso de colestiramina também permitiu uma diminuição da progressão da doença coronária superior ao placebo, no ensaio *National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) Type II Coronary Intervention Study*, ²⁸ que envolveu doentes com doença coronária e hipercolesterolemia primária.

O uso de sequestradores de ácidos biliares deve ser considerado para reduzir as concentrações de colesterol LDL, em indivíduos com hipercolesterolemias moderadas. ⁹ O colesevelam também pode ser usado em doentes com diabetes mellitus tipo 2, em associação com metformina, sulfonilureias ou insulina, para melhorar o controlo glicémico e as concentrações de colesterol LDL. ²⁶

4.2.3 – Farmacocinética e interações farmacológicas

Os sequestradores de ácidos biliares não são absorvidos pelo tubo digestivo, podendo diminuir a absorção de vitaminas lipossolúveis e de alguns fármacos, tais como, estatinas, ácido nicotínico, digoxina e levotiroxina. ^{4, 9, 24} Deste modo, esta classe de fármacos deve ser administrada quatro horas antes ou uma hora depois da administração de outros fármacos. ²⁴ O colesevelam, no entanto, determina menos interações farmacológicas, pelo que pode ser usado simultaneamente com as estatinas ⁴ (embora alguns estudos refiram que o colesevelam possa ser administrado concomitantemente com qualquer fármaco). ^{9, 24}

4.2.4 – Ações adversas

Os sequestradores de ácidos biliares não apresentam toxicidade sistémica, uma vez que não são absorvidos pelo tubo digestivo. ⁹ No entanto, provocam, frequentemente, efeitos laterais gastrointestinais, tais como, obstipação, flatulência, dor abdominal, sensação de

enfartamento e náuseas.⁹ Estes efeitos laterais podem ser atenuados pelo uso de doses baixas destes agentes no início do tratamento, com posterior aumento gradual, e pela ingestão concomitante de fluidos.⁴ O uso de colesvelam também pode reduzir estes sintomas, sobretudo a obstipação.²⁹

Outros efeitos laterais possíveis são o aumento da fosfatase alcalina e das transaminases hepáticas.²⁹

Os sequestradores de ácidos biliares estão contraindicados, em monoterapia, em indivíduos com concentrações de triglicerídeos superiores a 400 mg/dl e na disbetalipoproteinemia familiar⁸ (elevação dos triglicerídeos e do colesterol plasmático total).

⁹ Além disso, estes agentes devem ser usados com precaução quando as concentrações de triglicerídeos são superiores a 200 mg/dl.⁹

4.2.5 – Sequestradores de ácidos biliares e estatinas

A associação de sinvastatina com colesvelam permitiu uma redução de cerca de 42% do colesterol LDL, que foi superior às reduções verificadas nos grupos da sinvastatina e do colesvelam em monoterapia, num ensaio clínico³⁰ realizado em indivíduos com hipercolesterolemia primária. Pelo contrário, esta associação provocou alterações semelhantes à sinvastatina em monoterapia nas concentrações de colesterol HDL e de triglicerídeos.³⁰ A associação de lovastatina com colestipol permitiu uma redução da frequência de progressão da doença coronária e um aumento da frequência de regressão e diminuiu a incidência de eventos cardiovasculares, tais como, enfartes agudos do miocárdio, necessidade de revascularizações e morte, comparativamente ao tratamento convencional (placebo ou colestipol), num outro ensaio³¹ que envolveu indivíduos com doença coronária e risco cardiovascular elevado. Deste modo, a associação de sequestradores de ácidos biliares com estatinas pode ser benéfica em doentes com concentrações muito elevadas de colesterol LDL

ou com risco cardiovascular elevado e que não toleram ou não conseguem atingir o alvo terapêutico com doses altas de estatinas em monoterapia.⁴

4.3 – Ezetimiba

4.3.1 – Ações farmacológicas

A ezetimiba inibe a absorção intestinal do colesterol, por interação com o transportador *Niemann-Pick C1-like 1* (NPC1L1), localizado na membrana da borda em escova das células epiteliais do intestino delgado.³² A diminuição da absorção intestinal do colesterol pela ezetimiba conduz à depleção hepática de colesterol, o que, por sua vez, determina um aumento da densidade de recetores das LDL no fígado, aumentando a degradação do colesterol LDL e diminuindo as suas concentrações plasmáticas.³² Este fármaco também interage, possivelmente, com a proteína NPC1L1 hepática, contribuindo para a regulação das concentrações de colesterol circulante.³²

A ezetimiba (10 mg/dia) reduziu as concentrações de colesterol plasmático total em 13,2% e as concentrações de colesterol LDL em 22,3%, comparativamente ao placebo, num estudo³³ efetuado em indivíduos com hipercolesterolemia ligeira a moderada. Pelo contrário, as alterações nos valores de colesterol HDL e de triglicerídeos não foram estatisticamente significativas.³³ Num outro estudo,³⁴ realizado em doentes com hipercolesterolemia primária, o colesterol LDL sofreu uma diminuição de cerca de 17% com a terapêutica com ezetimiba (10 mg/dia), comparativamente ao placebo, enquanto o colesterol HDL e os triglicerídeos sofreram alterações modestas (aumento de 2,9% e redução de 11,4%, respetivamente), mas estatisticamente significativas (embora sem grande relevo clínico).

Para além dos efeitos acima descritos, a ezetimiba reduz as concentrações de fitoesteróis circulantes, por inibição da sua absorção intestinal, sendo, por isso, útil em indivíduos com sitosterolemia, uma doença rara, caracterizada pelas concentrações elevadas de fitoesteróis circulantes e pela tendência para desenvolver doença coronária muito precocemente (na adolescência).³²

4.3.2 – Uso terapêutico

A ezetimiba foi introduzida recentemente na terapêutica das dislipidemias, pelo que ainda não existem estudos que demonstrem a sua eficácia a longo prazo na redução dos eventos cardiovasculares.

A ezetimiba é indicada, sobretudo, como fármaco de segunda linha, para indivíduos com concentrações elevadas de colesterol LDL e que não toleram ou têm contraindicação para estatinas (classe de recomendação IIb, nível de evidência C).^{4, 35} A ezetimiba também pode ser usada, como fármaco de primeira linha, no tratamento da sitosterolemia.³⁵

4.3.3 – Farmacocinética e interações farmacológicas

A ezetimiba é glicuronoconjugada na parede intestinal e no fígado, dando origem a um metabolito ativo.^{4, 35} Ambos sofrem recirculação entero-hepática, o que aumenta a sua duração de ação para cerca de 24 horas.³⁴ A farmacocinética da ezetimiba não é afetada pelo sexo, idade, função hepática ou renal e, por isso, este fármaco pode ser usado, sem ajuste de dose, na insuficiência renal ligeira a grave e na disfunção hepática ligeira.^{4, 35} No entanto, não deve ser recomendado em indivíduos com disfunção hepática moderada a grave.³⁵

A ezetimiba não interfere com as enzimas do CYP450 e não apresenta interações farmacológicas com as estatinas, fibratos, digoxina, contraceptivos orais, cimetidina, varfarina, entre outros.³⁵ No entanto, a colestiramina reduz a sua concentração plasmática em cerca de 55%.³⁵

4.3.4 – Ações adversas

A ezetimiba é um fármaco muito bem tolerado, com um perfil de ações adversas semelhante ao do placebo.³⁴ Os efeitos laterais mais relatados³⁴ foram infeções do trato respiratório superior, cefaleias, lombalgias, dores musculoesqueléticas, artralgias e elevações

ligeiras das enzimas hepáticas. As alterações nos valores de creatinacinaase foram semelhantes às verificadas no grupo placebo.³⁴ As ações adversas a longo prazo ainda são desconhecidas.

35

4.3.5 – Ezetimiba e estatinas

A absorção intestinal de colesterol e a síntese hepática de colesterol apresentam uma relação inversa.³³ Assim, a associação de estatinas com ezetimiba reduz o aumento compensatório da síntese hepática de colesterol induzido pelo uso de ezetimiba.³³

A associação de sinvastatina com ezetimiba (10 mg/dia) permitiu um acréscimo da redução do colesterol LDL, de cerca de 13,8%, e dos triglicerídeos, de cerca de 7,5%, comparativamente à sinvastatina em monoterapia, num estudo³⁶ realizado em doentes com hipercolesterolemia primária. Também o colesterol HDL sofreu um aumento superior ao aumento registado com a sinvastatina em monoterapia.³⁶ Desta forma, o colesterol LDL sofreu uma redução entre 44% e 57%, as concentrações de triglicerídeos diminuíram cerca de 20% a 28% e o colesterol HDL aumentou 8% a 11%, no grupo sinvastatina - ezetimiba, dependendo da dose de sinvastatina.³⁶ Esta associação apresentou um perfil de segurança semelhante ao da sinvastatina.³⁶

A associação de sinvastatina (40 mg/dia) com ezetimiba (10 mg/dia) permitiu uma redução da incidência de eventos cardiovasculares isquémicos superior ao placebo, no estudo *Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis* (SEAS),³⁷ realizado em doentes com estenose aórtica assintomática. No entanto, não diminuiu os eventos relacionados com a estenose aórtica.³⁷ No ensaio *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP),³⁸ que envolveu 9270 indivíduos com doença renal crónica e sem história conhecida de enfarte agudo do miocárdio ou de necessidade de revascularização coronária, verificou-se uma redução de 17% dos eventos cardiovasculares, no grupo tratado com a associação sinvastatina (20 mg/dia) -

ezetimiba (10 mg/dia), comparativamente ao placebo. Ambos os estudos comparam o grupo sinvastatina - ezetimiba com o grupo placebo, ficando por determinar a eficácia desta associação em comparação com a ezetimiba ou com a sinvastatina, em monoterapia.

A ezetimiba pode, eventualmente, ser usada em associação com estatinas, como terapêutica de segunda linha, em indivíduos com concentrações muito elevadas de colesterol LDL ou com risco cardiovascular elevado e que não toleram ou não conseguem atingir o alvo terapêutico com doses altas de estatinas (classe de recomendação IIb, nível de evidência C).⁴

4.4 – Fibratos

4.4.1 – Ações farmacológicas

Os fibratos (fenofibrato, gemfibrozil, bezafibrato, ciprofibrato e clofibrato) atuam, pelo menos em parte, alterando a transcrição de genes envolvidos no metabolismo das lipoproteínas.³⁹ Esta ação é mediada pela ativação dos recetores nucleares *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPAR), presentes em vários tecidos, tais como, fígado e músculo, permitindo, este mecanismo, um aumento do catabolismo das partículas ricas em triglicerídeos, uma redução da secreção hepática de VLDL, um aumento da produção hepática das apolipoproteínas A-I e A-II e, consequentemente, do colesterol HDL, e um aumento da remoção das partículas LDL.³⁹

Os efeitos dos fibratos no perfil lipídico estão demonstrados em vários estudos. Eles determinam uma redução de cerca de 25% a 50% dos triglicerídeos, sobretudo nos doentes com hipertrigliceridemias graves.⁹ O colesterol HDL sofre um aumento de 10% a 15%, podendo sofrer acréscimos superiores em indivíduos com concentrações muito elevadas de triglicerídeos e concentrações muito baixas de colesterol HDL.⁹ Os fibratos diminuem, ainda, o colesterol LDL, em cerca de 5% a 20%, nos indivíduos com concentrações baixas de triglicerídeos, podendo, no entanto, aumentar os seus valores em doentes com hipertrigliceridemia.⁹

Para além dos efeitos acima descritos, os fibratos possuem ações “pleiotrópicas”. De facto, eles modulam a produção de fatores envolvidos na inflamação vascular e na trombogénese, tais como, a proteína C reativa, a interleucina-6 e o fibrinogénio.⁴⁰ Isto pode contribuir para a redução de eventos coronários.⁴⁰

4.4.2 – Uso terapêutico

Descreveu-se uma redução de 34% da incidência de doenças coronárias, com o uso de gemfibrozil (1200 mg/dia), comparativamente ao placebo, num ensaio de prevenção primária (*Helsinki Heart Study* (HHS)) ⁴¹ realizado em indivíduos assintomáticos com dislipidemia primária. O gemfibrozil (1200 mg/dia) também permitiu uma diminuição de 24% das mortes por doença coronária, dos enfartes agudos do miocárdio não fatais e dos acidentes vasculares cerebrais em conjunto, comparativamente ao placebo, no ensaio clínico de prevenção secundária *Veterans Affairs High - Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial* (VA-HIT), ⁴² realizado em doentes com doença coronária e com concentrações baixas de colesterol HDL. No entanto, este efeito benéfico não foi observado em todos os ensaios clínicos com fibratos. ⁴³ Apesar disto, os fibratos são usados, na prática clínica, no tratamento de hipertrigliceridemias e de hipercolesterolemias associadas a hipertrigliceridemias, sobretudo no contexto de diabetes mellitus tipo 2 ou de síndrome metabólico. ⁴⁰

4.4.3 – Farmacocinética e interações farmacológicas

Os fibratos apresentam interações farmacológicas com as estatinas, a ciclosporina, os antidiabéticos orais e a varfarina. ⁴⁰ Esta última resulta da extensa ligação dos fibratos às proteínas plasmáticas, deslocando a varfarina desta ligação, o que potencia o efeito deste anticoagulante oral. ⁹

4.4.4 – Ações adversas

Os fibratos são, geralmente, bem tolerados. ⁴⁴ Eles estão associados a alterações gastrointestinais, a um aumento do risco de colelitíase, a uma elevação das enzimas hepáticas e a um aumento ligeiro da incidência de tromboembolismo pulmonar e de pancreatite. ⁴ Os fibratos podem provocar, em alguns casos, um aumento reversível da homocisteína e da

creatinina plasmática, não havendo evidência de um aumento do risco de insuficiência renal.

⁴⁴ Contudo, os fibratos devem ser usados com precaução e em menores doses, nos indivíduos com insuficiência renal, dado que eles são excretados sobretudo pelo rim. ⁴⁴

O efeito lateral mais preocupante dos fibratos é a miopatia. ⁴⁴ Embora rara, a miopatia é uma situação grave, uma vez que pode evoluir para rabdomiólise, insuficiência renal e morte. ⁴⁴ O risco é superior nos idosos e nos doentes com diabetes mellitus, insuficiência renal ou hipotiroidismo. ⁴⁴ Se os fibratos forem administrados em associação com estatinas, o risco também aumenta, sobretudo se o fibrato em questão for o gemfibrozil, uma vez que este inibe a glicuronoconjugação das estatinas, levando a um aumento das concentrações plasmáticas da cerivastatina, sinvastatina, lovastatina, pravastatina, atorvastatina e rosuvastatina. ⁴⁴ Deste modo, a associação de gemfibrozil com estatinas deve ser evitada. ⁴⁴

4.4.5 – Fibratos e estatinas

A associação de fenofibrato (160 mg/dia) com sinvastatina (20 mg/dia) permitiu reduções superiores nos valores de triglicerídeos e de colesterol LDL e aumentos superiores no colesterol HDL, comparativamente à sinvastatina em monoterapia (20 mg/dia), no ensaio *Simvastatin Plus Fenofibrate for Combined Hyperlipidemia* (SAFARI), ⁴⁵ realizado em indivíduos com hipercolesterolemias associadas a hipertrigliceridemias. Os efeitos laterais foram semelhantes em ambos os grupos. ⁴⁵ No entanto, não está provado que esta associação também permita uma redução do risco cardiovascular superior às estatinas em monoterapia. ⁴⁶ Apesar disto, esta associação pode ser benéfica em doentes com hipercolesterolemias associadas a hipertrigliceridemias, especialmente no contexto de síndrome metabólico e/ou diabetes mellitus. ⁴ Esta associação também deve ser considerada em indivíduos com hipertrigliceridemias. ⁴

4.5 – Ácido nicotínico

4.5.1 – Ações farmacológicas

O ácido nicotínico (niacina ou vitamina B3) inibe, a nível hepático, a diacilglicerol aciltransferase-2 (DGAT-2), uma enzima chave na síntese dos triglicerídeos.⁴⁷ A inibição da síntese dos triglicerídeos leva ao aumento da degradação intra-hepática das apolipoproteínas B, reduzindo a secreção hepática de partículas VLDL e LDL.⁴⁷ Este fármaco também diminui o catabolismo da apolipoproteína A-I no fígado, aumentando, assim, o colesterol HDL.⁴⁷ Adicionalmente, o ácido nicotínico inibe a lipólise dos triglicerídeos no tecido adiposo, diminuindo a libertação de ácidos gordos livres, os substratos para a síntese de triglicerídeos.⁴⁷ No entanto, este mecanismo tem um efeito pouco significativo no perfil lipídico.⁴⁷

Os efeitos do ácido nicotínico nos lípidios e nas lipoproteínas são múltiplos. Ele determina uma redução de cerca de 20% a 50% dos triglicerídeos e um aumento de 15% a 35% do colesterol HDL.⁹ Também diminui, em cerca de 5% a 25%, as concentrações de colesterol LDL.⁹ Adicionalmente, o ácido nicotínico reduz, em cerca de 30%, as concentrações de lipoproteína(a), não se sabendo, porém, o seu impacto no risco cardiovascular.⁹

Para além dos efeitos acima descritos, o ácido nicotínico possui ações “pleiotrópicas”. De facto, ele exhibe propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes, melhorando a função endotelial, diminuindo a espessura da parede da artéria carótida e reduzindo as concentrações de proteína C reativa.⁴⁰

4.5.2 – Uso terapêutico

Descreveu-se uma redução de 25% dos eventos coronários, de 26% dos acidentes vasculares cerebrais e de 27% dos eventos cardiovasculares em geral, comparativamente ao grupo controlo, numa meta-análise⁴⁸ sobre os efeitos cardiovasculares do ácido nicotínico,

em monoterapia ou em associação. Também se verificou, nesta meta-análise, uma regressão da aterosclerose das artérias coronárias e carótidas.⁴⁸ No entanto, este estudo apresenta algumas limitações, pelo que deve ser interpretado com precaução.⁴⁸

O ácido nicotínico é, dos fármacos disponíveis, o que mais aumenta as concentrações de colesterol HDL.⁹ Deste modo, é usado, sobretudo, em indivíduos com colesterol HDL baixo e, portanto, na hipertrigliceridemia, na hipercolesterolemia associada a hipertrigliceridemia e na hiperlipidemia combinada familiar.⁴ O ácido nicotínico também pode ser usado no tratamento de hipercolesterolemias, em indivíduos que não toleram estatinas.⁴ Adicionalmente, pode ser usado em indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 (em doses baixas) ou com síndrome metabólico, para o tratamento de dislipidemias.^{4,9}

4.5.3 – Ações adversas

Existem várias formulações de ácido nicotínico, entre elas, ácido nicotínico de libertação imediata (cristalino), de libertação sustentada e de libertação prolongada (de libertação mais rápida do que a formulação de libertação sustentada), como descrito em alguns artigos.^{9, 40}

Um dos efeitos laterais do ácido nicotínico, sobretudo do de libertação imediata, é a vermelhidão da pele (da face e da parte superior do corpo), caracterizada por vasodilatação cutânea e sensação de calor.⁴⁰ Este efeito lateral, que limita o uso de ácido nicotínico em alguns indivíduos, é mais comum na primeira toma e com o aumento da dosagem, sendo que, ao fim de algumas semanas, se desenvolve tolerância.⁴⁰ O ácido nicotínico de libertação prolongada apresenta uma incidência muito menor deste efeito lateral.⁴⁰ A toma de ácido acetilsalicílico ou de outros anti-inflamatórios não esteroides, previamente ao ácido nicotínico, também provoca menos vermelhidão, uma vez que este efeito lateral é mediado pela prostaglandina D2.⁴⁰ Também se demonstrou, recentemente, que a associação de ácido

nicotínico de liberação prolongada com laropirant, um antagonista do recetor da prostaglandina D2, diminui este efeito lateral.⁴⁰ Outra forma de diminuir este efeito lateral é administrar o ácido nicotínico durante ou após as refeições.⁹

O ácido nicotínico também provoca hepatotoxicidade, sobretudo o de liberação sustentada.⁴⁰ O ácido nicotínico de liberação prolongada não apresenta este risco.⁴⁰

O uso de ácido nicotínico também está associado a um aumento da glicose plasmática.⁴⁰ No entanto, recentemente, demonstrou-se que o ácido nicotínico de liberação prolongada provoca aumentos ligeiros da glicose plasmática, sem significado clínico, podendo ser usado em indivíduos diabéticos.⁴⁰

Outros efeitos laterais atribuídos ao ácido nicotínico são sintomas gastrointestinais, incluindo náuseas, vômitos, dispepsia, flatulência, diarreia e agravamento de úlcera péptica, conjuntivite, acantose nigricans, hiperuricemia e gota.⁹ Deste modo, o ácido nicotínico deve ser usado com precaução em indivíduos com úlcera péptica, hiperuricemia e gota, bem como na doença hepática ativa.⁹

4.5.4 – Ácido nicotínico e estatinas

A associação de uma estatina, em doses baixas a moderadas, com ácido nicotínico de liberação prolongada permitiu uma redução superior dos triglicédeos e um aumento superior do colesterol HDL, comparativamente à associação de uma estatina com ezetimiba ou a uma estatina, em doses moderadas a altas, em monoterapia, no estudo *COMParative Effects on Lipid Levels of Niaspan and a Statin versus Other Lipid - Modifying Therapies* (COMPELL).⁴⁹ Adicionalmente, a associação estatina - ácido nicotínico de liberação prolongada foi a única a reduzir as concentrações de lipoproteína(a).⁴⁹ O colesterol LDL, por sua vez, sofreu uma diminuição igual ou superior a 50%, em todos os grupos.⁴⁹

Foi demonstrado que a terapêutica com a associação de sinvastatina com ácido nicotínico se acompanha de regressão das placas de ateroma das artérias coronárias e que reduz, em cerca de 90%, a ocorrência de eventos cardiovasculares, comparativamente ao placebo, no estudo *HDL - Atherosclerosis Treatment Study* (HATS),⁵⁰ realizado em doentes com doença coronária e com concentrações baixas de colesterol HDL. Este benefício foi superior ao esperado com a terapêutica com estatinas em monoterapia.⁵⁰

A associação de ácido nicotínico com estatinas deve ser considerada em indivíduos com hipertrigliceridemias ou com hipercolesterolemias associadas a hipertrigliceridemias.⁴ Esta associação também pode ser ponderada em doentes com hipercolesterolemias, quando não se consegue atingir o alvo terapêutico com doses máximas de estatinas.⁴

5 – Novos alvos terapêuticos

5.1 – Inibidores da proteína de transferência de ésteres de colesterol (PTEC)

A proteína de transferência de ésteres de colesterol (PTEC) é sintetizada no fígado e no tecido adiposo e, depois, secretada para a circulação, onde se liga às partículas HDL.⁵¹ Promove a transferência de ésteres de colesterol das HDL para outras lipoproteínas (LDL e VLDL), em troca de triglicerídeos, diminuindo o colesterol HDL.⁵¹ O papel da PTEC na doença coronária ainda não está totalmente esclarecido, mas pensa-se que esta molécula é aterogénica.⁵¹ Atualmente, existem quatro inibidores da PTEC, dalcetrapib, torcetrapib, anacetrapib e evacetrapib, sendo o último o mais recente.⁵¹

Foi comparado o efeito do torcetrapib associado à atorvastatina com o efeito da atorvastatina em monoterapia, no ensaio *Investigation of Lipid Level Management to Understand its Impact in Atherosclerotic Events* (ILLUMINATE),⁵² que envolveu 15 067 indivíduos com risco cardiovascular elevado. Verificou-se um aumento de 72,1% do colesterol HDL, uma diminuição de 24,9% do colesterol LDL e uma redução de 9% dos triglicerídeos, no grupo do torcetrapib.⁵² No entanto, também se verificou um aumento de 5,4 mmHg da pressão arterial sistólica, uma diminuição das concentrações plasmáticas de potássio e um aumento das concentrações plasmáticas de sódio, bicarbonato e aldosterona, no grupo do torcetrapib.⁵² Efeitos laterais, tais como, hipertensão arterial, edemas periféricos, angina de peito, dispneia e cefaleias, também foram mais vezes registados no grupo do torcetrapib do que no grupo da atorvastatina em monoterapia.⁵² Este ensaio clínico foi interrompido em fase III, devido a um aumento da mortalidade total e do risco de eventos cardiovasculares, no grupo do torcetrapib.⁵² Efeitos laterais relacionados com a inibição da PTEC, nomeadamente um aumento de partículas HDL não funcionantes ou mesmo aterogénicas, ou efeitos laterais não relacionados com a inibição da PTEC e, por isso, específicos da molécula torcetrapib, tais como, o aumento da pressão arterial sistólica e o

aumento da aldosterona, foram as explicações propostas para este aumento da mortalidade e da morbilidade.⁵²

O estudo *Investigation of Lipid Level management USING coronary ultrasound To assess Reduction of Atherosclerosis by CETP inhibition and HDL Elevation* (ILLUSTRATE)⁵³ demonstrou uma relação inversa entre as concentrações de colesterol HDL e o volume das placas de ateroma das artérias coronárias, no grupo tratado com torcetrapib. Pelo contrário, as alterações da pressão arterial sistólica, provocadas pelo torcetrapib, foram associadas a um aumento da progressão da aterosclerose, no estudo *Rating Atherosclerotic Disease Change by Imaging With a New CETP Inhibitor* (RADIANCE).⁵⁴ Este aumento da pressão arterial sistólica, bem como o aumento das concentrações de aldosterona podem, então, explicar o aumento da mortalidade cardiovascular associado ao torcetrapib, embora não expliquem o aumento da mortalidade por outras causas, tais como, cancro ou infeção.⁵⁵ Deste modo, não se podem excluir outros efeitos laterais, relacionados ou não com a inibição da PTEC, que possam ter contribuído para este aumento da mortalidade e da morbilidade.⁵²

Apesar da interrupção prematura do ensaio ILLUMINATE, estão em desenvolvimento ensaios clínicos de fase III com o anacetrapib e o dalcetrapib, que esclarecerão a segurança e a eficácia da inibição da PTEC.⁵⁵ No entanto, alguns estudos já demonstraram que o anacetrapib e o dalcetrapib não alteram a pressão arterial, nem as concentrações de eletrólitos ou de aldosterona.^{56, 57} Todavia, estes estudos apresentam algumas limitações, pelo que devem ser interpretados com precaução. Também se encontra em desenvolvimento um ensaio clínico de fase II com o evacetrapib.⁵¹

6 – Metas terapêuticas

O risco cardiovascular global deve ser determinado, utilizando um sistema de avaliação de risco, nomeadamente o sistema *Systemic Coronary Risk Estimation* (SCORE), que calcula o risco de morte por doença cardiovascular em 10 anos, antes de se iniciar a terapêutica antilipidémica.⁴ Deste modo, os indivíduos podem ser agrupados nas seguintes categorias de risco: risco muito alto (doença cardiovascular estabelecida, diabetes mellitus tipo 2, diabetes mellitus tipo 1 com lesão de órgãos alvo, doença renal crónica moderada a grave ou risco SCORE $\geq 10\%$ em 10 anos), alto (risco SCORE $\geq 5\%$ e $< 10\%$ em 10 anos ou presença de fatores de risco, tais como, hipertensão arterial grave), moderado (risco SCORE $\geq 1\%$ e $< 5\%$ em 10 anos) e baixo (risco SCORE $< 1\%$ em 10 anos).⁴

O colesterol LDL é o principal alvo terapêutico. As suas metas e pontos de corte, para modificações do estilo de vida e para terapêutica medicamentosa, variam de acordo com a categoria de risco. Deste modo, nos doentes com risco muito alto, a meta de colesterol LDL é menor do que 70 mg/dl e o ponto de corte para início da terapêutica medicamentosa é superior ou igual a 70 mg/dl.⁴ A terapêutica com estatinas também deve ser considerada, quando as concentrações de colesterol LDL são inferiores a 70 mg/dl, nos doentes que sofreram um enfarte agudo do miocárdio.⁴ Nos doentes com risco alto, a meta de colesterol LDL é menor do que 100 mg/dl e o ponto de corte para início da terapêutica medicamentosa é superior ou igual a 100 mg/dl.⁴ A terapêutica com estatinas também deve ser considerada, quando as concentrações de colesterol LDL são inferiores a 100 mg/dl, nos doentes que sofreram um enfarte agudo do miocárdio.⁴ Nos indivíduos com risco moderado, a meta de colesterol LDL é menor do que 115 mg/dl.⁴ A terapêutica medicamentosa deve ser considerada quando as modificações do estilo de vida não são suficientes, em doentes com concentrações de colesterol LDL superiores ou iguais a 115 mg/dl.⁴ As modificações do estilo de vida (perda de peso, prática de exercício físico e restrição dietética de gorduras saturadas e de lipídios

trans) devem ser propostas, independentemente das concentrações de colesterol LDL, em qualquer uma das categorias de risco acima. ⁴ Nos indivíduos com risco baixo, não é necessária qualquer intervenção no perfil lipídico quando as concentrações de colesterol LDL são inferiores a 100 mg/dl. ⁴ As modificações do estilo de vida devem ser propostas aos indivíduos com colesterol LDL superior ou igual a 100 mg/dl e a terapêutica medicamentosa deve ser considerada, quando as modificações do estilo de vida não são suficientes, em doentes com concentrações de colesterol LDL superiores ou iguais a 190 mg/dl. ⁴

O colesterol “não-HDL” é considerado o segundo alvo terapêutico, em doentes com concentrações de triglicerídeos entre 200 mg/dl e 500 mg/dl. A meta de colesterol “não-HDL” é 30 mg/dl superior à meta de colesterol LDL correspondente. ⁴

Os triglicerídeos e o colesterol HDL são alvos terapêuticos secundários e opcionais. Atualmente, ainda não existem metas terapêuticas para estas duas variáveis. ⁴ No entanto, é desejável uma concentração de triglicerídeos inferior a 150 mg/dl ⁴ e uma concentração de colesterol HDL superior a 40 mg/dl, nos homens, e a 50 mg/dl, nas mulheres. ⁵⁸ Deve ser considerada terapêutica medicamentosa, para otimizar estas duas variáveis, em indivíduos com risco cardiovascular alto, após atingirem a meta de colesterol LDL. ⁴

7 – Conclusões

Os fármacos de primeira linha para o tratamento da hipercolesterolemia são as estatinas (classe de recomendação I, nível de evidência A).⁴ Os sequestradores de ácidos biliares ou o ácido nicotínico devem ser considerados em certos casos, tais como, nos doentes que não toleram estatinas (IIa, B).⁴ A ezetimiba também pode ser considerada nestes indivíduos, em monoterapia ou em associação com os sequestradores de ácidos biliares ou com o ácido nicotínico (IIb, C).⁴ Podem ser consideradas associações de fármacos, tais como, estatinas com sequestradores de ácidos biliares ou com ácido nicotínico ou com ezetimiba, nos doentes com concentrações muito elevadas de colesterol LDL ou com risco cardiovascular alto e que não toleram doses muito elevadas de estatinas ou que não conseguem atingir o alvo terapêutico com doses máximas de estatinas (IIb, C).⁴

A terapêutica farmacológica da hipertrigliceridemia só é considerada em indivíduos com um risco cardiovascular alto, quando a concentração de triglicerídeos é superior a 200 mg/dl, após uma abordagem inicial com modificações do estilo de vida (prática de exercício físico e perda de peso).⁴ As estatinas são os fármacos de primeira linha.⁴ Os fibratos (I, B), o ácido nicotínico (IIa, B) e as associações destes agentes com estatinas (IIa, C e IIa, A, respetivamente) também podem ser usados.⁴ O risco de pancreatite aguda é elevado nos doentes com uma concentração de triglicerídeos superior a 440 mg/dl e, por isso, é mandatório, nesta situação, restringir as calorias e o teor de gorduras da dieta, não consumir álcool e iniciar a terapêutica com fibratos ou com ácido nicotínico.⁴

As opções disponíveis para aumentar o colesterol HDL são escassas. As modificações do estilo de vida, tais como, prática de exercício físico, perda de peso, cessação tabágica e consumo moderado de álcool, aumentam ligeiramente o colesterol HDL, devendo ser recomendadas como primeira abordagem.⁵⁸ Os fármacos capazes de aumentarem o colesterol HDL são, sobretudo, o ácido nicotínico (IIa, A) e os fibratos (IIb, B), embora as estatinas

também sejam capazes (IIb, B).^{4, 58} A associação de ácido nicotínico com estatinas também pode ser útil.⁵⁸ Os doentes com risco cardiovascular alto são os que beneficiam mais com o uso destes fármacos, com o propósito de aumentar o colesterol HDL.⁵⁸

Verificou-se alguma heterogeneidade na utilização dos conceitos “risco cardiovascular muito alto” e “alto”, pelo que não é claro quando é que a terapêutica medicamentosa para otimizar as concentrações de triglicerídeos e de colesterol HDL deve ser considerada. Além disso, são necessários estudos para demonstrar se a intervenção farmacológica nas concentrações de triglicerídeos e de colesterol HDL reduz o risco cardiovascular e para determinar as metas terapêuticas destas duas variáveis, de acordo com a categoria de risco. Também é necessário demonstrar se são benéficas diminuições superiores do colesterol LDL, para valores inferiores às metas terapêuticas atuais. São escassos os estudos com a terapêutica com ezetimiba, pelo que são necessários mais para determinar a sua eficácia a longo prazo na redução dos eventos cardiovasculares e para definir o seu valor em comparação com as estatinas. Até lá, o uso de ezetimiba, quer em monoterapia, quer em associação com as estatinas, deve ser feito com precaução.

Estão a decorrer vários estudos com novos agentes terapêuticos, que poderão permitir, no futuro, um tratamento mais eficaz da dislipidemia e uma redução superior do risco cardiovascular. Aguarda-se a conclusão dos ensaios clínicos com os inibidores da PTEC, para definir o seu papel na terapêutica farmacológica da dislipidemia.

Referências bibliográficas

1. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2003;24(17):1601-10.
2. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2007;28(19):2375-414.
3. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-78.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-818.
5. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, Jacobson TA. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(4):316-22.

6. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet*. 2010;375(9726):1634-9.
7. Cooney MT, Dudina A, De Bacquer D, Wilhelmsen L, Sans S, Menotti A, et al. HDL cholesterol protects against cardiovascular disease in both genders, at all ages and at all levels of risk. *Atherosclerosis*. 2009;206(2):611-6.
8. Hachem SB, Mooradian AD. Familial dyslipidaemias: an overview of genetics, pathophysiology and management. *Drugs*. 2006;66(15):1949-69.
9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
10. Vaughan CJ, Gotto AM, Jr. Update on statins: 2003. *Circulation*. 2004;110(7):886-92.
11. Baker WL, Datta R. Pitavastatin: a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for the treatment of hyperlipidemia. *Adv Ther*. 2011;28(1):13-27.
12. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.
13. AFCAPS/TexCAPS Research Group. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of

AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998;279(20):1615-22.

14. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med. 1998;339(19):1349-57.

15. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360(9326):7-22.

16. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2004;350(15):1495-504.

17. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. 2005;352(14):1425-35.

18. Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006;355(6):549-59.

19. Igel M, Sudhop T, von Bergmann K. Metabolism and drug interactions of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A-reductase inhibitors (statins). *Eur J Clin Pharmacol.* 2001;57(5):357-64.
20. Calza L. Long-term use of rosuvastatin: a critical risk benefit appraisal and comparison with other antihyperlipidemics. *Drug Healthc Patient Saf.* 2009;1:25-33.
21. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, Grundy SM, Cleeman JI, Lenfant C. ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation.* 2002;106(8):1024-8.
22. Guyton JR, Bays HE. Safety considerations with niacin therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(6A):22C-31C.
23. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375(9716):735-42.
24. Lin Y, Mousa SS, Elshourbagy N, Mousa SA. Current status and future directions in lipid management: emphasizing low-density lipoproteins, high-density lipoproteins, and triglycerides as targets for therapy. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:73-85.
25. Einarsson K, Ericsson S, Ewerth S, Reihner E, Rudling M, Stahlberg D, et al. Bile acid sequestrants: mechanisms of action on bile acid and cholesterol metabolism. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;40 Suppl 1:S53-8.

26. Fonseca VA, Handelsman Y, Staels B. Colesevelam lowers glucose and lipid levels in type 2 diabetes: the clinical evidence. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(5):384-92.
27. Lipid Research Clinics. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA*. 1984;251(3):351-64.
28. Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, Passamani ER, Richardson JM, Loh IK, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation*. 1984;69(2):313-24.
29. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, Jones P, Samuels J, Weiss S, et al. Colesevelam hydrochloride (cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med*. 1999;159(16):1893-900.
30. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, et al. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesevelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med*. 2001;110(5):352-60.
31. Brown G, Albers JJ, Fisher LD, Schaefer SM, Lin JT, Kaplan C, et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med*. 1990;323(19):1289-98.
32. Bays HE, Neff D, Tomassini JE, Tershakovec AM. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2008;6(4):447-70.

33. Sudhop T, Lutjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, Shah S, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation*. 2002;106(15):1943-8.
34. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 2002;90(10):1092-7.
35. Bruckert E, Giral P, Tellier P. Perspectives in cholesterol-lowering therapy: the role of ezetimibe, a new selective inhibitor of intestinal cholesterol absorption. *Circulation*. 2003;107(25):3124-8.
36. Ezetimibe Study Group. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40(12):2125-34.
37. SEAS Investigators. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1343-56.
38. SHARP Investigators. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-92.
39. Staels B, Dallongeville J, Auwerx J, Schoonjans K, Leitersdorf E, Fruchart JC. Mechanism of action of fibrates on lipid and lipoprotein metabolism. *Circulation*. 1998;98(19):2088-93.

40. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010;126(3):314-45.
41. Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1987;317(20):1237-45.
42. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med.* 1999;341(6):410-8.
43. The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation.* 2000;102(1):21-7.
44. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, Jacobson TA. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol.* 2007;99(6A):3C-18C.
45. Grundy SM, Vega GL, Yuan Z, Battisti WP, Brady WE, Palmisano J. Effectiveness and tolerability of simvastatin plus fenofibrate for combined hyperlipidemia (the SAFARI trial). *Am J Cardiol.* 2005;95(4):462-8.
46. Goldfine AB, Kaul S, Hiatt WR. Fibrates in the treatment of dyslipidemias--time for a reassessment. *N Engl J Med.* 2011;365(6):481-4.

47. Kamanna VS, Kashyap ML. Mechanism of action of niacin. *Am J Cardiol*. 2008;101(8A):20B-6B.
48. Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2010;210(2):353-61.
49. McKenney JM, Jones PH, Bays HE, Knopp RH, Kashyap ML, Ruoff GE, et al. Comparative effects on lipid levels of combination therapy with a statin and extended-release niacin or ezetimibe versus a statin alone (the COMPELL study). *Atherosclerosis*. 2007;192(2):432-7.
50. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001;345(22):1583-92.
51. Cao G, Beyer TP, Zhang Y, Schmidt RJ, Chen YQ, Cockerham SL, et al. Evacetrapib is a novel, potent, and selective inhibitor of cholesteryl ester transfer protein that elevates HDL cholesterol without inducing aldosterone or increasing blood pressure. *J Lipid Res*. 2011;52(12):2169-76.
52. ILLUMINATE Investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2109-22.
53. Nicholls SJ, Tuzcu EM, Brennan DM, Tardif JC, Nissen SE. Cholesteryl ester transfer protein inhibition, high-density lipoprotein raising, and progression of coronary

atherosclerosis: insights from ILLUSTRATE (Investigation of Lipid Level Management Using Coronary Ultrasound to Assess Reduction of Atherosclerosis by CETP Inhibition and HDL Elevation). *Circulation*. 2008;118(24):2506-14.

54. Vergeer M, Bots ML, van Leuven SI, Basart DC, Sijbrands EJ, Evans GW, et al. Cholesteryl ester transfer protein inhibitor torcetrapib and off-target toxicity: a pooled analysis of the rating atherosclerotic disease change by imaging with a new CETP inhibitor (RADIANCE) trials. *Circulation*. 2008;118(24):2515-22.

55. Vergeer M, Stroes ES. The pharmacology and off-target effects of some cholesterol ester transfer protein inhibitors. *Am J Cardiol*. 2009;104(10 Suppl):32E-8E.

56. DEFINE Investigators. Safety of anacetrapib in patients with or at high risk for coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2406-15.

57. Stein EA, Roth EM, Rhyne JM, Burgess T, Kallend D, Robinson JG. Safety and tolerability of dalcetrapib (RO4607381/JTT-705): results from a 48-week trial. *Eur Heart J*. 2010;31(4):480-8.

58. Ashen MD, Blumenthal RS. Clinical practice. Low HDL cholesterol levels. *N Engl J Med*. 2005;353(12):1252-60.

Agradecimentos

Ao Professor Doutor António Albino Coelho Marques Abrantes Teixeira, por ter aceite orientar esta monografia, por toda a disponibilidade, pela exigência de método e rigor, pela revisão crítica do texto, pelos comentários, esclarecimentos e sugestões.

Anexos

Director

José Aranda da Silva

Redacção

Sérgio Vilão (coordenador)

Sónia Pereira

Célia Figueiredo

Graça Gonçalves

Comissão Científica

Professora Doutora Ana Paula Martins

Professora Doutora Alda Mariano

Professor Doutor Américo Figueiredo

Professor Doutor António Albino Teixeira

Professor Doutor António Barros Veloso

Professor Doutor Francisco Batel Marques

Professora Doutora Beatriz Lima

Professor Doutor Bruno Sepodes

Professora Doutora Esperança Sevens

Mestre António Faria Vaz

Professor Doutor Carlos Fontes Ribeiro

Professor Doutor Carlos Gouveia Pinto

Professor Doutor Hélder Mota Filipe

Dr. João Oliveira

Professor Doutor Jorge Gonçalves

Professor Doutor José Cabrita

Professor Doutor José Guimarães Morais

Professor Doutor Fernando Leal da Costa

Dr. Luís Caldeira

Professora Doutora Maria Eugénia Pereira

Professor Doutor Manuel Caneira

Professora Doutora Mara Guerreiro

Professora Doutora Margarida Caramona

Professor Doutor Miguel Gouveia

Professor Doutor Miguel Oliveira e Silva

Professor Doutor Patrício Soares da Silva

Professora Doutora Paula Fresco

Professor Doutor Rui Sarmento e Castro

Dr. Sam Patel

Professor Doutor José Sousa Lobo

Professora Doutora Tânia Sítio

Professora Doutora Teresa Schwalbach

Professor Doutor Vasco de Jesus Maria

Secretariado

Ana Narciso

Revisão

Fernando Ramalho

Director Comercial

Manuel Guedes da Silva

**Administração, Direcção, Redacção,
Secretariado, Publicidade, Propriedade
e Assinaturas**

Formifarma, Lda. - Rua Luiz Marques, Lote 8

Alto dos Gaios 2765-448 Estoril

Tel. 21 465 90 87 Fax 21 465 90 90

e-mail: revista@farmacoterapia@formifarma.pt

Produção Gráfica

Boa Disposição

Propriedade

Formifarma, Lda.

Impressão e Acabamento

Loures Gráfica

Tiragem

5 000 exemplares

Periodicidade

Trimestral

Preços

Assinatura anual € 50 (4 números)

Avulso € 12,50

Depósito Legal

ISSN

1647-354X

**Proibida a reprodução mesmo parcial
de artigos e ilustrações sem prévia
autorização da FORMIFARMA.**

**Exceptua-se a citação ou transcrição
de pequenos excertos desde que se
faça menção da fonte.**

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* aceita para publicação artigos de investigação fundamental, investigação clínica, farmacologia, farmacoterapia, farmacoepidemiologia, farmacoeconomia, farmacocinética e biodisponibilidade, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas.

As normas para elaboração, preparação e envio de artigos, bem como indicações sobre o seu tratamento editorial, são publicadas anualmente na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e serão enviadas aos autores a pedido. Recomenda-se a consulta cuidadosa das «Normas para apresentação de artigos da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*» publicadas no número zero da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*.

A revista publica artigos nas seguintes secções:

Editorial

Da iniciativa do Director.

Artigos Originais

Artigos de investigação. Não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias).

Artigos Breves

Textos de pequena dimensão (estudos ou relatos). Não deverão ultrapassar as 5000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até quatro ilustrações (quadros, figuras ou fotografias).

Artigos de Revisão

Estudos de revisão bibliográfica e trabalhos de síntese ou actualização. Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até dez ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Formação

Relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação pré- e pós-graduada. Não deverão ultrapassar as 6000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas até seis ilustrações (quadros, figuras ou fotografias) por artigo.

Opinião e Debate

Textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a farmacoterapia. Não deverão ultrapassar as 4000 palavras em texto dactilografado a dois espaços.

Documentos

Declarações, recomendações ou outros docu-

mentos de âmbito nacional ou internacional que sejam relevantes para a farmacoterapia.

Cartas ao Director

Comentários a artigos publicados previamente na revista. Não deverão ultrapassar as 1000 palavras, em texto dactilografado a dois espaços, sendo admitidas apenas uma ilustração (quadro, figura ou fotografia).

Outras secções

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* poderá publicar outras secções da iniciativa dos editores. Algumas das secções actualmente em publicação incluem:

A - Destaques: Secção que tem como objectivo a divulgação de trabalhos e temas de revisão através da publicação de conjuntos de artigos referentes a um mesmo tema.

B - Políticas de Saúde e do Medicamento: Nesta secção comentam-se as iniciativas políticas e legislativas no âmbito da revista.

C - Leituras Recomendadas: O objectivo da secção é proporcionar uma leitura comentada de artigos, livros ou outros textos procedentes de outras publicações científicas. O artigo ou publicação escolhida deve ser actual e relevante em termos farmacoterapêuticos. Não deverá ultrapassar as 1300 palavras em texto dactilografado a dois espaços.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expendidas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão de inteira propriedade da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e não poderão ser reproduzidos, na totalidade ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* subscreve os requisitos constantes das «normas de Vancouver», cuja última revisão está traduzida para português e publicada na revista (Comissão Internacional de Editores de Revistas Médicas. Normas para apresentação de artigos propostos para publicação em revistas médicas. *Rev Port Farmacoter* 2009;1:53-57). Recomenda-se também aos autores a sua leitura atenta.

As opiniões expressas na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* não exprimem necessariamente a opinião da revista ou da Formifarma, Lda. - Consultoria na área da Saúde e do Medicamento.

Normas de Apresentação de Artigos à Revista Portuguesa de Farmacoterapia

CONSELHO EDITORIAL DA REVISTA PORTUGUESA DE FARMACOTERAPIA

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* é propriedade da Formifarma, Lda. – Consultoria da Área da Saúde e do Medicamento.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* aceita para publicação artigos originais, nas áreas de investigação farmacológica, fármaco-epidemiológica, farmacoterapêutica, fármaco-económica, ensaios clínicos e farmacocinéticos, bem como artigos de revisão, artigos de opinião e outros que possam contribuir para o desenvolvimento dos conhecimentos científicos nestas áreas. São também aceites destaques temáticos, notas bibliográficas e cartas ao Director. Todos os artigos deverão ser redigidos em português, podendo ser aceites textos em inglês.

Os artigos propostos não podem ter sido objecto de qualquer outro tipo de publicação, nem ter sido simultaneamente propostos para publicação noutras revistas ou jornais. As opiniões expressas são da inteira responsabilidade dos autores. Os artigos publicados ficarão propriedade da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* e não poderão ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem prévia autorização do seu Director.

A *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* subscreve os requisitos constantes das normas de Vancouver, cuja última revisão publicada se encontra no sítio Internet do International Committee of Medical Journal Editors (ICJME) (<http://www.icmje.org/>)¹. Recomenda-se aos autores a sua leitura atenta. Estas normas são publicadas anualmente na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, considerando-se em vigor a última versão publicada.

Este documento pode ser copiado ou reimpresso sem autorização.

Política Editorial Autoria

Todos aqueles que são nomeados como autores têm que cumprir os três requisitos recomendados pelo ICJME para definição de autoria e todos os que cumpram estes requisitos devem ser nomeados como autores; estes requisitos são válidos para todas as publicações que distinguem os autores dos artigos de outros contribuidores:

1. Contribuir substancialmente para a concepção e delinear, recolha de dados ou análise e interpretação dos dados;
2. Participar na redacção ou revisão crítica do artigo no que respeita a conteúdo intelectualmente importante;
3. Rever a versão final do manuscrito e aprovar a sua publicação.

Outras pessoas que possam ter contribuído para o trabalho, mas não preencham os critérios de autoria, devem ser mencionadas nos agradecimentos. Não se incluem aqui pessoas ou entidades que tenham contribuído exclusivamente com o financiamento do trabalho.

Conflito de interesses

Considera-se que existe um conflito de interesses quando um autor (ou a sua instituição), o revisor ou o editor tem relações pessoais ou financeiras que podem influenciar as suas acções. Este tipo de relações nem sempre representa conflito de interesses, no entanto, o potencial para conflito de interesses pode existir independentemente do autor acreditar ou não que esta relação afecta o seu julgamento científico. De modo a manter a transparência no processo de publicação, todos os envolvidos na publicação de artigos (autores, revisores e editores) são convidados a declarar potenciais conflitos de interesses.

Organização Científica dos Artigos

Os artigos submetidos para publicação na *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ser preparados de acordo com os Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas médicas, redigidos pela ICMJE e os documentos incluídos na rede Enhancing the Quality and Transparency of Health Research – EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>)².

A revista publica artigos da iniciativa dos autores e dos editores. Os artigos da iniciativa dos autores podem ser: estudos originais, artigos breves, artigos de revisão, artigos de opinião e debate e as cartas aos editores. Os editoriais, documentos, destaque, artigos das secções Formação, Política da Saúde e do Medicamento e Leitura Recomendada são da iniciativa dos editores, embora possam ser aceites submissões da iniciativa dos autores. Qualquer artigo da iniciativa dos autores e os artigos solicitados pelos editores são sujeitos a um processo de revisão por pares. Nesta secção apresentam-se os elementos que são comuns a todas as tipologias de artigo e uma descrição dessas diferentes tipologias.

Elementos Comuns a Todas as Tipologias de Artigo

Todos os artigos apresentados à *Revista Portuguesa de Farmacoterapia* deverão ter um título, a descrição dos Autores, um corpo de texto e referências bibliográficas. Na maioria das tipologias será necessário um resumo. No caso de existirem pessoas que tenham feito contributos importantes para o artigo mas que não cumpram os critérios de autoria poderá ser incluída uma secção denominada Agradecimentos que será colocada a seguir às referências bibliográficas. Em determinadas tipologias de artigos poderão ser incluídas ilustrações no corpo de texto.

O artigo terá que ter um título e um resumo em português e em inglês. Os resumos deverão ser seguidos por palavras-chave (no máximo seis).

As Referências Bibliográficas devem seguir o formato indicado nas normas internacionais (estilo de Vancouver)³.

Editorial

Da iniciativa do Conselho Editorial ou do Director da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*. Não deverão ultrapassar 1200 palavras nem mais do que 15 referências. Serão admitidas até duas ilustrações (quadros ou figuras).

Artigos de Investigação Originais

- **Conteúdo:** Consistem em artigos de investigação no âmbito das áreas de investigação farmacológica, fármaco-epidemiológica, farmacoterapêutica, fármaco-económica, ensaios clínicos e farmacocinéticos. Deverão seguir as normas internacionalmente aceites para este tipo de artigos. Os autores são encorajados a seguir as normas STROBE⁴ para estudos observacionais, CONSORT⁵ para ensaios clínicos, as normas STARD⁶ para estudos de acuidade diagnóstica, as normas COREQ⁷ para estudos qualitativos, as normas SQUIRE⁸ para estudos de avaliação de qualidade.

- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras).

- **Estrutura:** Deve incluir um título, um resumo e no máximo seis palavras-chave. O corpo do artigo deve ser subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Discussão. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Corpo do artigo:** A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, resumir o estado actual do conhecimento sobre o tema e referir os motivos que levaram à execução do estudo. Os objectivos e/ou hipóteses formuladas devem ser indicados no final da introdução. Os Métodos deverão referir a configuração, local e tempo de duração de estudo, a população estudada, os métodos de amostragem, as unidades de observação e as variáveis medidas, os métodos de recolha de dados, bem como critérios, instrumentos, técnicas e aparelhos utilizados. Deve ser indicada a metodologia estatística. Os Resultados deverão ser apresentados de forma clara usando texto e ilustrações (figuras ou quadros). A Discussão deverá salientar aspectos novos ou importantes do estudo e apresentar apenas as conclusões justificadas pelos resultados. Deverão ser feitas comparações com estudos idênticos realizados por outros autores e ser comentadas as limitações ou os vieses importantes do estudo. Podem ser sugeridas novas hipóteses de trabalho. Não devem ser feitas afirmações não baseadas no estudo efectuado nem alusões a trabalhos incompletos ou não publicados. As conclusões do estudo devem ser apresentadas nos últimos parágrafos da discussão.

- **Resumo:** O Resumo deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes do estudo ou das observações. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objectivos, Tipo de Estudo, Local, População, Métodos, Resultados e Conclusões. Encorajamos os investigadores a registar prospectivamente os ensaios clínicos num registo público de ensaios. Os ensaios clínicos deverão ter o número de registo no final do resumo.

Artigo Breve

- **Conteúdo:** Consistem em textos de pequena dimensão, como por exemplo, estudos originais curtos ou de divulgação de resultados preliminares, apontamentos sobre casos clínicos, pequenos estudos de séries.

- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 5000 palavras, sendo admitido o número máximo de quatro ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

Artigos de Revisão

- **Conteúdo:** Consistem em estudos de revisão bibliográfica, trabalhos de síntese ou actualização clínica que possam constituir instrumentos auxiliares de actualização e de aperfeiçoamento da prática clínica. Os autores são encorajados a seguir as normas PRISMA (previamente chamada QUOROM) para revisões sistemáticas⁹ e MOOSE para meta-análises de estudos observacionais¹⁰. Os autores de artigos de revisão baseada na evidência podem considerar úteis as recomendações publicadas na revista *American Family Physician*¹¹.

- **Dimensão:** Os estudos de revisão não deverão ultrapassar as 12 000 palavras, sendo admitido o número máximo de dez ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.

- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). O corpo de texto é subdividido em: Introdução, Métodos, Resultados, Conclusões. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.

- **Corpo do artigo:** A Introdução deverá ser sintética. Deve apresentar claramente o problema em questão, referir os motivos que levaram à execução do estudo e discutir a sua oportunidade. A pergunta e o objectivo específico da revisão deverão aparecer claramente formulados no final da introdução. Os Métodos deverão descrever a metodologia usada para efectuar o processo de revisão. Devem, nomeadamente, ser indicados o tópico em revisão, definições várias (por exemplo, critérios de diagnóstico), processo utilizado para a pesquisa bibliográfica (período a que diz respeito a revisão, bases de dados electrónicas ou documentais consultadas, descritores utilizados para a pesquisa, pesquisa manual de bibliografias, contacto com peritos na área para identificação de artigos relevantes) e processos e critérios de selecção dos artigos. Os Resultados devem ser apresentados de forma estruturada e sistematizada e com recurso a subtítulos, se necessário. Devem incluir os resultados da pesquisa e elementos de argumentação crítica (avaliação de qualidade dos dados, síntese de dados, perspectivas em confronto, identificação de problemas não resolvidos). As Conclusões devem fornecer um resumo crítico dos dados relevantes, enfatizar os aspectos práticos, equacionar os problemas que subsistem e propor perspectivas futuras.

- **Resumo:** O Resumo deve expor os objectivos do trabalho, a metodologia básica, os resultados e conclusões principais e realçar aspectos novos e importantes da revisão. É obrigatoriamente estruturado, incluindo os seguintes subtítulos: Objectivos, Fontes de Dados, Métodos de Revisão, Resultados e Con-

clusões. No resumo dos resultados pretende-se a indicação do número e características dos estudos incluídos e excluídos. Podem ser incluídos os achados qualitativos e quantitativos mais relevantes.

Formação

- **Conteúdo:** Consistem em relatos de projectos ou experiências considerados importantes no campo da educação pré e pós-graduada no contexto dos cuidados de saúde primários.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 6000 palavras, sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.
- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e duas a seis Palavras-chave. Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

Opinião e Debate

- **Conteúdo:** Consistem em textos de opinião livre susceptíveis de fomentar a reflexão e a discussão sobre temas de interesse para a medicina geral e familiar.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 4000 palavras, sendo admitido o número máximo de seis ilustrações (quadros ou figuras) por artigo.
- **Estrutura:** Os artigos devem incluir um Título, um Resumo e Palavras-chave (no máximo seis). Não existe estrutura obrigatória do corpo de texto. Poderão ser incluídos Agradecimentos. O artigo deve incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não existe estrutura obrigatória.

Documentos

- **Conteúdo:** Consistem em declarações, recomendações ou outros documentos de âmbito nacional ou internacional que sejam considerados relevantes.
- Podem ser publicados na íntegra ou sob a forma de resumo comentado pelo corpo editorial.

Cartas ao Director

- **Conteúdo:** Consistem em comentários a artigos publicados previamente na revista ou notas breves sobre experiências relevantes na prática diária. As cartas referentes a artigos só serão aceites até três meses após a publicação do artigo original.
- **Dimensão:** Não deverão ultrapassar as 1000 palavras, sendo admitida uma ilustração (quadro ou figura) e até cinco referências bibliográficas.
- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

Destaque

- **Conteúdo:** Secção que tem como objectivo a divulgação de trabalhos e temas de revisão através da publicação de conjuntos de artigos referentes a um mesmo tema.
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1500 palavras.

- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

Política da Saúde e do Medicamento

- **Conteúdo:** Nesta secção comentam-se as iniciativas políticas e legislativas no âmbito dos temas abrangidos pela revista.
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1500 palavras.
- **Estrutura:** Não existe estrutura obrigatória. O artigo pode incluir Referências Bibliográficas.
- **Resumo:** Não há resumo.

Leituras Recomendadas

- **Conteúdo:** O objectivo da secção é proporcionar o resumo de artigos, destacar alguns livros ou outros textos procedentes de outras publicações científicas. O artigo ou publicação escolhida deve ser actual (editado nos últimos três meses).
- **Dimensão:** Não deverá ultrapassar as 1300 palavras.
- **Estrutura:** Os textos devem incluir um Título apelativo em estilo jornalístico, a(s) Citação(ões) do(s) artigo(s) que deram origem ao texto, o resumo do estudo (que manterá a estrutura do artigo original), o Comentário e as Referências Bibliográficas.

Organização Formal dos Artigos

Formatação dos ficheiros electrónicos submetidos:

Os artigos devem ser dactilografados em qualquer processador de texto e gravados num dos seguintes formatos: Microsoft Word, RTF ou Open Office. As páginas devem ser numeradas.

Primeira Página

Deverá incluir apenas:

1. O título do artigo, que deverá ser conciso.
2. O nome do autor ou autores (devem usar-se apenas dois ou três nomes por autor).
3. O grau, título ou títulos profissionais e/ou académicos do autor ou autores.
4. O serviço, departamento ou instituição onde trabalha(m).

Segunda Página

Deverá incluir apenas:

1. O nome, telefone/fax, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor responsável pela correspondência com a revista acerca do manuscrito.
2. O nome, endereço de correio electrónico e endereço postal do autor a quem deve ser dirigida a correspondência sobre o artigo após a sua publicação na revista.

Terceira Página

Deverá incluir apenas:

1. Título do artigo.
2. Um resumo que não deve ultrapassar as 300 palavras. O resumo deve respeitar as normas indicadas para o tipo de artigo em questão e tornar possível a compreensão do artigo sem que haja necessidade de o ler.

3. Seis palavras-chave no máximo ou curtas frases.
4. Indicação da tipologia do artigo (a que secção da revista se destina).

Páginas Seguintes

As páginas seguintes incluirão o texto do artigo, devendo cada uma das secções em que este se subdivide começar no início de uma página.

Primeira Página a Seguir ao Texto

Deverá conter o início do capítulo Referências Bibliográficas.

Primeira Página a Seguir a Referências Bibliográficas

Deverá incluir o capítulo Agradecimentos, quando este exista.

Páginas seguintes

Deverão incluir as ilustrações. Estas devem ser enviadas cada uma em sua folha com indicação do respectivo número (algarismo árabe ou numeração romana) e legenda. Gráficos, diagramas, gravuras e fotografias (figuras) deverão ser apresentados com qualidade que permita a sua reprodução directa. Não devem ser utilizados gráficos tridimensionais. As figuras em formato digital devem ser enviadas como ficheiros separados, e não dentro do documento de texto. São aceites os formatos JPEG, TIF e EPS, preferencialmente com uma resolução de 300 pontos por polegada (dpi) ou superior. As figuras em suporte de papel ou filme (diapositivos) deverão ter boa qualidade e ser devidamente identificadas com etiqueta autocolante no verso ou na margem.

Normas de Estilo

O uso de abreviaturas e símbolos, bem como as unidades de medida, devem estar de acordo com as normas internacionalmente aceites¹.

1. As maiúsculas devem usar-se apenas nas seguintes situações:
 - a) no título e nas principais secções do trabalho;
 - b) no início do subtítulo (caso exista);
 - c) na primeira palavra de todos os períodos;
 - d) nas palavras principais de capítulos, subcapítulos, secções e subsecções;
 - e) nas palavras dos títulos das figuras e quadros;
 - f) em nomes de escalas e instrumentos de medida;
 - g) em substantivos determinados por numeral ou letra;
 - h) em nomes de cadeiras ou disciplinas académicas.
2. Usar sempre o nome farmacológico. Pode, se justificado, incluir-se o nome comercial em parênteses, após a primeira referência ao fármaco no texto.
3. Escrever por extenso algarismos menores que 11. As excepções são: quando se fazem comparações com números iguais ou superiores a 11, se utilizam unidades de medida, para representar funções matemáticas, quantidades fraccionais, percentagens e razões. Nunca iniciar uma frase com um algarismo.
4. Usar sempre algarismos para designar tempo, data, idade, amostra e população, tamanho, resultados, dosagens, percentagens, graus de temperatura, medidas métricas e pontos duma escala.

5. Por regra, não usar abreviaturas fora de parênteses. As abreviaturas utilizadas pelos sistemas de medidas (por exemplo, kg) são a excepção.
6. Os acrónimos só devem ser utilizados se fazem parte da linguagem corrente (por exemplo, OMS) ou para designar uma sigla ou uma expressão técnica que vai ser utilizada repetidamente (por exemplo, DPOC). Neste caso, o seu uso deve ser apresentado entre parênteses, depois da expressão original, na primeira vez que é utilizado no texto.
7. Devem-se evitar estrangeirismos, sempre que possível.
8. Não usar sublinhados.
9. Usar negrito apenas em títulos.
10. Usar itálico apenas nas seguintes situações: referências bibliográficas, palavras estrangeiras e nomes técnicos das classificações científicas.
11. Os símbolos estatísticos (por exemplo, t, r, M, DP, p) devem ser escritos em itálico, com excepção dos símbolos em grego.
12. A indicação da casa decimal deve fazer-se através de uma vírgula e não de um ponto final.
13. No texto, os números decimais devem ser apresentados apenas com duas casas e com arredondamento, a não ser em casos excepcionais em que tal se justifique.
14. Os operadores aritméticos e lógicos, tais como +, -, =, <, >, levam espaço antes e depois.

Referências Bibliográficas

As Referências Bibliográficas devem ser assinaladas no texto com algarismos árabes em elevado, pela ordem de primeira citação e incluídas neste capítulo, utilizando exactamente a mesma ordem de citação no texto. Os nomes das revistas devem ser abreviados de acordo com o estilo usado no Index Medicus. O numeral da referência deverá ser colocado após a pontuação (ponto, vírgula, etc.). Se após uma frase houver lugar à citação de mais do que uma referência estas deverão ser separadas por vírgulas, excepto se forem sequenciais; nessa circunstância serão separadas por hífen. As referências a documentação legal deverão ser concisas mas, ao mesmo tempo, completas, incluindo informação sobre o tipo de diploma e seu número e data, o local onde foi publicado e as páginas.

Submissão de Artigos à Avaliação Editorial

Os documentos devem ser enviados por correio electrónico para: revistafarmacoterapia@formifarma.pt. Se os ficheiros forem demasiado extensos para serem enviados por correio electrónico deverão ser enviados em suporte físico digital (CD-ROM ou outros) para: Director da *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, Rua Luiz Marques Lote 8, Alto dos Gaios, 2765-448 Estoril.

O original do artigo, incluindo ilustrações, deverá ser gravado em suporte electrónico (CD-ROM) ou em ficheiro(s) anexo(s) à mensagem de correio electrónico nos formatos Microsoft Word, RTF ou Open Office (texto, tabelas e diagramas) e JPEG, TIF ou EPS (ilustrações).

O formulário constante do Anexo 1 deverá ser preenchido por cada um dos autores. Além da cópia em formato electrónico, o original deste documento deverá ser sempre enviado por correio postal. O formulário constante do Anexo 2 deverá ser preenchido pelo autor correspondente. Uma declaração de autorização deverá ser assinada por cada pessoa menciona-

da nos agradecimentos (Anexo 3). Tratando-se de um estudo original, a declaração de conduta ética (Anexo 4) deverá ser preenchida pelo autor correspondente. Deverão ser enviadas cópias de quaisquer autorizações para reproduzir material já publicado, para utilizar figuras ou relatar informação pessoal sensível de pessoas identificáveis, bem como a lista de verificação anexa devidamente preenchida (Anexo 5).

Tratamento Editorial

Será considerada como data de recebimento do artigo o dia de recebimento da versão electrónica ou o dia de chegada por correio postal, caso seja anterior.

Após análise da tipologia do artigo, os textos são submetidos a um processo de validação administrativa. Os artigos que não obedeçam à organização científica e à organização formal expostas nestas normas não serão apresentadas ao Conselho Editorial. O processo de devolução será automático. Os textos que estejam de acordo com as normas serão distribuídos a um editor responsável. Esse editor fará uma apreciação sumária e apresentará o artigo em reunião do Conselho Editorial. Artigos que não estejam relacionados com o objecto da revista serão recusados.

Os artigos que estejam de acordo com as normas e que se enquadrem na missão da revista entrarão num processo de revisão por pares. Aos revisores, será pedida a apreciação crítica de artigos submetidos para publicação. Essa avaliação incluirá as seguintes áreas: actualidade, fiabilidade científica, importância clínica e interesse para publicação do texto. De forma a garantir a isenção e imparcialidade na avaliação, os artigos serão enviados aos revisores sem a identificação dos respectivos autores e cada artigo será apreciado por dois ou mais revisores. Caso exista divergência de apreciação entre revisores, os editores poderão convidar um terceiro revisor. A decisão final sobre a publicação será tomada pelos editores com base nos pareceres dos revisores. As diferentes apreciações dos revisores serão sintetizadas pelo editor responsável e comunicadas aos autores. Os autores não terão conhecimento da identidade ou afiliação dos revisores ou do editor responsável. A decisão de publicação pode ser no sentido da recusa, da publicação sem alterações ou da publicação após modificações. Neste último grupo, os artigos, após a realização das modificações propostas, serão reapreciados pelos revisores originais do artigo. Desta reapreciação resultará uma apreciação final por parte do editor responsável e a decisão de recusa ou de publicação sem alterações. Os autores de artigos aprovados para publicação serão informados da data provável de publicação.

Referências bibliográficas

1. International Committee of Medical Journal Editors [página na Internet]. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication [acedido em 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.ICMJE.org>.
2. The EQUATOR Network. Enhancing the Quality and Transparency of Health Research [página na Internet]. Oxford: Minervation Ltd; [acedido em 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.equator-network.org/>.
3. Patrias, K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling, DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [atualizado em 17/01/2009; acedido 2009/06/01]. Disponível em: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>.

4. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *J Clin Epidemiol*. 2008 Abr;61(4):344-9.
5. Moher D, Schulz KF, Altman DG, the CONSORT Group. The CONSORT Statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *Ann Intern Med*. 2001 Abr 17;134(8):657-62.
6. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al; the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD Initiative. *Clin Chem*. 2003 Jan;49(1):1-6.
7. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care*. 2007 Dez;19(6):349-57.
8. Davidoff F, Batalden P, Stevens D, Ogrinc G, Mooney S; Standards for Quality Improvement Reporting Excellence Development Group. Publication guidelines for quality improvement studies in health care: Evolution of the SQUIRE Project. *J Gen Intern Med*. 2008 Dez;23(12):2125-30.
9. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27;354(9193):1896-900.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*. 2000 Abr 19;283(15):2008-12.
11. Siwek J, Gourelay ML, Slawson DC, Shaughnessy AF. How to write an evidence-based clinical review article. *Am Fam Physician*. 2002 Jan 15;65(2):251-8.